

個別化医療としてのファージ療法指針

一般社団法人日本感染症学会
ファージ療法検討委員会

はじめに

近年、薬剤耐性 (AMR: Antimicrobial Resistance) が世界的な脅威として注目されており、世界保健機関 (WHO) は 2019 年の『世界の健康に対する 10 大脅威』で AMR を人類の重大な公衆衛生上の脅威の一つと位置づけ、特に多剤耐性グラム陰性菌に対する新規治療法の必要性を指摘している。こうした中で、抗菌薬に代わる治療選択肢としてファージ療法が再評価されつつある。

ファージ療法の起源は 1919 年に報告された赤痢症例にさかのぼるが (Summers WC, 1999)、抗菌薬登場以降は次第に臨床現場から姿を消したが、2000 年代以降、AMR 問題の深刻化に伴い、欧米やアジア諸国を中心に再導入が進んでいる。ファージは標的細菌に対して極めて高い特異性を有し、常在菌叢を破壊せずに病原菌のみを選択的に除去できる。また、ヒト細胞に感染せず、自己増殖的に作用するため、副作用が少なく安全性が高い。一方で、抗体産生による中和およびそれに伴う力価低下、耐性菌出現などの課題も残る。

欧米では、ファージ療法の臨床利用が二つの形態で行われている。第一は薬機法に準拠した GCP 臨床試験 (治験型) であり、第二は標準治療が無効または適応外の患者に対して、分離菌株に適合したファージを調製・投与する医師主導型の未承認薬個別化医療である (別表-1)。本指針は後者を対象とし、日本において同療法を安全かつ倫理的妥当性を確保した上で実施するための最低限の要件を提示する。

策定にあたっては、米国 FDA の Expanded Access 制度、EU の Hospital Exemption 制度、オーストラリア TGA の SAS 制度など、国際的な制度の動向を参考としつつ、国内の医療現場における人的・資金的制約を踏まえ、実行可能性を重視した指針とすることを基本方針とした。個別化医療に求められる柔軟性を確保しつつ、科学的根拠・リスク評価・法令適合性に基づくリスクベースアプローチを採用し、安全性および品質の確保と臨床現場での実施の両立を目指す。

1. 適用範囲

本ファージ療法指針が対象とするのは、医師主導型の未承認薬の個別化ファージ療法であり、薬機法に基づく新薬の承認申請を目的とした治験は含まれない。具体的には、標準治療が無効、または適応外となる患者に対して、分離菌株に適合するファージを選定・調製し、投与する医療を想定している。

本指針は、研究として実施される場合 (「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」または臨床研究法の枠組みに基づく実施) に加え、治療目的で例外的に実施される場合の未承認薬の個別化使用も想定する。研究として実施される場合には、倫理審査委員会 (IRB) また

は臨床研究審査委員会 (CRB) の承認を得るものとし、いずれの場合においても、患者のインフォームド・コンセントを取得するとともに、安全性及び品質の確保を必須とする。また、未承認薬の個別化使用 (いわゆるコンパッションエートユースを含み得る) を対象とし、国際的な基準に準じた安全性および品質管理を求める。

2. 使用目的と臨床的正当性

本指針における一次的適用は、薬剤耐性菌 (AMR) による重症または難治性感染症とする。特に標準治療が無効または適応外で、生命予後や生活の質に重大な影響を及ぼす症例において、ファージ療法は臨床的意義を有する。

2.1. 対象感染症と原因菌

- 敗血症: XDR 緑膿菌、CRE、MRSA
- 骨髄炎・人工関節感染: MRSA、VRE、多剤耐性アシネトバクター
- 慢性気道感染 (CF など): MDR 緑膿菌、バークホルデリア・セパシア複合体
- 難治性尿路感染症: ESBL 産生腸内細菌目細菌、CRE
- 皮膚潰瘍・創部感染症: MRSA、MDR 緑膿菌

これらに対しては、ファージの局所投与、吸入、直腸内、膀胱内、局所ゲル投与など、複数のファージ療法臨床実施例が報告されている。

2.2. 臨床的正当性の要件

- 標準治療が奏効しない、または副作用により使用が困難であること。
- 感染症が予後不良または治療困難であること。
- 分離菌株に対してファージ感受性が確認されていること (以下参照)
- IRB/CRB 承認および患者インフォームド・コンセントに基づき実施されること。

2.3. 臨床的有効性とエビデンス

近年、欧州を中心に個別ファージ療法の臨床データが蓄積している。例えば、欧州多施設後ろ向き共同観察研究 (100 症例) では、難治性／標準治療抵抗性の感染症に対して臨床的改善が約 77%、標的菌の除菌が約 61% 報告されており (Pirnay et al., Nat Microbiol, 2024)、慢性中耳炎、糖尿病性足潰瘍などで有効性が示唆されている (Wright et al., Clin Otolaryngol, 2009; Nir-Paz et al., Med, 2025)。一方、PhagoBurn 試験では力価低下が課題として明らかにされ (Jault et al., Lancet Infect Dis, 2019)、製剤安定性や投与設計の重要性が再認識されている。これらの知見から、適切なファージ選定・製剤品質・投与設計を確保すれば、安全性と有効性が両立し得ることが示唆されている。

また GCP 臨床試験 (治験型) においても、複雑性黄色ブドウ球菌菌血症患者に対する固定ファージカクテル静注 + 最適抗菌薬療法 (BAT) とプラセボ + BAT を比較した多施設無作為二重盲検試験において、ファージ投与群で臨床的改善が 6 日以上早まり、入院期間も 7 日以上短縮されるなど (Miller et al., IDWeek, 2025)、ファージ療法の有益性を示唆する結果が報告されつつある。

3. ファージの基本要件

3.1 ファージの同定と特性評価

- 完全長ゲノム配列が解読されていること。
 - 有害遺伝子(毒素、耐性遺伝子)および溶原性関連遺伝子の不在が、全ゲノム配列(WGS)等に基づく公的または信頼性の高いデータベースを用いた配列解析により確認されていること。
 - 培養過程で変異が生じ得るため、種母(seed)ファージと、実際に投与する API (Active Pharmaceutical Ingredient) ファージを明確に区別し、製造記録および保存記録が管理されること。
 - 少なくとも上記を含む評価項目を事前に設定し、ファージの特性が把握されていること。
- ※評価項目は「表-1 ファージの同定と特性評価(例)」を参照。

3.2 宿主細菌の特性評価

本ファージ療法指針における宿主細菌とは、治療用ファージの拡大培養に使用する菌株を指す。宿主株の選定にあたっては、安全性を最優先とし、以下の条件を満たすことを必須とする。

3.2.1 宿主株の選定方針

1) 第一選択肢(推奨ルート)

評価済みの安全株を宿主株として用いる。これにより、院内製造におけるバイオセーフティリスクを最小化する。

2) 例外的使用(高リスク株利用ルート)

評価済みの安全株が存在せず、対象ファージが特定宿主株でのみ増殖可能な場合には、以下 3.2.2 項に示す必須条件をすべて満たすこと。

3.2.2 高リスク株利用時の必須条件

宿主株に有害遺伝子が認められる場合には、以下を原則とする。ただし、症例の緊急度や施設体制に応じ、段階的または代替的评价を可とする。

- **有害遺伝子解析:** 毒素遺伝子、薬剤耐性遺伝子、およびプロファージの有無を、公的または信頼性の高いデータベースによる配列解析で確認されていること。
 - **水平伝搬リスク評価:** 有害遺伝子が検出された場合には、以下のいずれかで確認されていること。
 - 宿主側配列解析または簡易スクリーニング
 - 必要に応じた培養試験
 - 可能な場合は最終精製ファージのゲノム解析
- ※ 緊急時は治療後に追加評価してもよい。
- **抗菌薬感受性の確認:** 少なくとも 1 種類の臨床使用可能な抗菌薬に感受性を有すること。

- **細菌内毒素・外毒素等の宿主由来成分の管理:**

- 1) 内毒素(エンドトキシン)は、「日本薬局方 一般試験< 4.01> 細菌内毒素試験」で測定され、投与経路に応じて算出される許容限度(例:非静脈投与では $\leq 2.5 \times 10^6$ EU/10^m PFU、静脈投与では ≤ 5.0 EU/kg を目安とするが、投与経路や製剤特性に応じたリスクベースでの評価が求められる)を満たすこと(表-3)。適切な精製法を組み合わせ、最終製品が限度内であることが検証されていること。
- 2) 外毒素¹⁾については、原則的に毒素遺伝子を保有する宿主株を使用しない。やむを得ず利用・緊急投与する場合には、該当毒素に対する特異的アッセイ(例:ELISA)を用いて、最終製品中に不在(検出限界未満)であることが確認されており、必要に応じて治療後に追加評価を行うこと。

【脚注】¹⁾ 外毒素とは、細菌が産生・分泌するタンパク質性の病原因子を指す。代表例として黄色ブドウ球菌エンテロトキシン、志賀様毒素、ボツリヌス毒素などが挙げられる。本指針では、これら外毒素が最終製品に混入していないことを確認することを求める。なお、細胞壁成分由来のリポ多糖(LPS)は典型的な内毒素(endotoxin)であり、外毒素とは区別される。

※ 安全性評価項目は「表-2 宿主細菌の特性評価(例)」を参照。

3.2.3 推奨事項(必須ではないが実施が望ましいもの)

- 宿主株の全ゲノム配列の解読(迅速シーケンスによる初期解析を含む)。
- 有害遺伝子の網羅的スクリーニング(既知安全株であっても定期的に再評価する)。
- 国際基準(FDA Expanded Access:文献1, EU Hospital Exemption:文献2等)との整合性確認。

文献1:U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Expanded Access (Compassionate Use)*. FDA official website. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access> (Accessed 14 Aug 2025).

文献2:European Parliament and Council of the European Union. *Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004*. Official Journal of the European Union, L324, 10.12.2007, p.121-137.

3.3 安全性プロファイル

- 投与計画は、フェージの特性評価結果、非臨床試験結果に基づき、適切な投与経路、用量を設定すること。非臨床試験データが十分に得られていない場合には、既報の臨床試験や投与実績を参照し、投与経路・用量を合理的根拠に基づき設定すること。
- 投与計画に応じたリスクアセスメントを行い、その結果に基づきリリース規格を事前に設定し、その品質基準が満たされていること。

3.4. 製造・品質管理

- 宿主菌株を使用する工程(植菌～ファージ回収)は、バイオセーフティレベル2施設で行う。
- 原料および培養株のトレーサビリティ(traceability)を確保し記録が保全されていること。
- 事前に定めた閉鎖系または交差汚染防止対策を施した手順・設備で製造を行うこと。
- 工程モニタリング項目を設定し適切に製造が行われた記録を残すこと。
- 無菌性、微生物限界(bioburden)およびエンドトキシンを含む事前に定めたリリース規格につき、適切に試験・記録すること。

3.5. 標的細菌と適応症設定

- 対象となる細菌が明確に定義されていること。例として「カルバペネム耐性緑膿菌(Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*)」など、薬剤耐性菌に対する適応を前提とする。
- 治療対象の患者由来菌株に対する抗菌活性が確認されているファージを用いること。
- 対象患者から分離された起因菌株に対して、効率的プラーク形成率(EOP)の測定、プラークアッセイ、ライシスカーブ等を用いた活性評価により、抗菌活性が確認されていること。
- 実験条件(MOI、培養時間、プレート条件など)が記録され、症例単位での記録・報告が可能であること。
- 緊急性が高く、既存の抗菌薬で治療が困難な感染症に対して使用されること(Unmet Medical Needs の存在)。

3.6. 非臨床試験

臨床実施に先立ち、天然ファージ、改変ファージおよび新規製造工程によるファージに限らず、GLP 準拠の動物実験による安全性(急性毒性、反復投与毒性)、薬物動態および免疫原性の評価を推奨する。

ただし、以下の条件を根拠として、安全性、薬物動態および免疫原性が合理的に予測可能と判断される場合には、非臨床試験を省略できる場合がある。

- 1) 同一工程で製造された、同種の標的細菌に対するファージに関する非臨床試験データが存在し、投与対象ファージへの読み替え(read-across)が妥当である根拠(製造工程、品質特性[不純物プロファイルを含む]、投与経路・用量域、標的細菌の同等性等)を文書化できること。加えて、利用可能な場合には既報のヒト投与経験(症例報告、臨床研究等)の安全性情報を補助的根拠として用いてよい。
- 2) 投与対象ファージ(当該症例に用いるファージ)が本指針 3.1 項(ファージの同定と特性評価)の条件を満たしていること。
- 3) 精製法が確立された施設で製造され、内毒素試験を含む品質試験により安全性が確認されていること。
- 4) 過去の実績や公表事例(学会報告、論文、医師主導研究など)を補足的に活用可能であること。

4.その他考慮すべき事項

- ファージカクテルを使用する場合には、構成する全てのファージが、事前に定めた基準を満たしていること。なお、複数ファージからなる製品(カクテル)においては、原則として各構成ファージ(原薬)ごとに力価(potency)が測定されていること。施設又は時間的制約等により当該測定が困難な場合には、最終カクテルとしての力価、同一性確認又は混入否定等の代替法を用いる場合には、その合理的根拠を文書化すること。ただし、合理的根拠がある場合はこの限りでない。
- 遺伝子工学ファージ(合成ファージ等)については、環境放出や生態系への影響を含むバイオセーフティ評価が実施されていること。
- 患者由来菌に応じたカスタムファージの場合には、迅速製造、ロットの分析評価、それらの記録保存体制が整備されていること。
- 全製剤ロットに対し、ゲノム解析・PFU 活性・EOP スペクトルなどのトレーサビリティが確保されること。

※ ファージ製剤のリリース規格は「表-3 ファージ製剤のリリース規格(例)」を参照。

5.臨床試験プロトコル要件

ファージ療法は研究段階にあるため、症例ごとに適格性を明確化し、倫理的妥当性とガバナンスを確保したプロトコルを必須とする。

5.1 適応条件

- 組み入れ基準:標準治療が無効な AMR 感染症患者で、対象菌株がファージ感受性を示すこと。
- 除外基準:高度の免疫不全を有する患者、進行した重篤な臓器障害を有する患者など。

5.2 投与方法

- 感染部位に応じた投与経路(静脈、局所、吸入、直腸内、膀胱内等)を選択する。
- 投与量・頻度は非臨床試験または先行症例データを根拠として設定する。

5.3 評価項目

- 主要評価項目:感染巣の縮小、培養陰性化、臨床症状改善。
- 副次評価項目:再発率、耐性菌出現、ファージ血中動態、抗ファージ抗体出現。

5.4 倫理とガバナンス

- IRB/CRB 承認を必須とし、利益相反管理を行う。
- 投与前に、実験的性格、治療目的、予測される効果、不確実性、利益とリスク、代替療法、副作用発生時の対応、データの匿名化と報告および社会的説明責任などについて十分説明し、インフォームド・コンセントを取得する。

- インフォームド・コンセントには実験的性格、利益とリスク、代替治療の有無を含める。
- 治療経過と結果は症例報告書に記録し、重篤有害事象は速やかに報告する。
- 本指針の対象となる臨床試験においては、臨床研究法および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準拠し、社会的説明責任を果たすことを必須とする。
(参考:承認申請を目的とする治験として実施する場合は、ICH-GCP 等に準拠する。)

6 投与後のモニタリングと副作用管理

6.1 臨床モニタリング

- 投与後の発熱、発疹、循環動態の変化を観察する。
- 感染巣の臨床的改善(疼痛、腫脹、排膿など)および炎症マーカー(CRP、WBC)の推移を評価する。

6.2 検査的モニタリング

- 定期的に血液検査を行い、肝腎機能を評価する。
- ファージの血中濃度および抗体価を適宜測定し、中和抗体の発現を評価する。
- 繰り返し菌培養を行い、ファージ感受性の変化やファージ耐性菌の出現を評価する。

6.3 副作用管理と対応

- 即時型反応(アナフィラキシー、発熱):直ちに投与を中止し、支持療法を行う。
- 遅発型反応(肝腎障害、免疫反応):慎重に経過を観察し、必要に応じ投与を中止する。
- エンドトキシン反応:支持療法を行い、投与速度や用量を調整する。
- 副作用発生時の対応手順を定め、データの匿名化および適切な報告、ならびに社会的説明責任を明確にする。

6.4 倫理・患者同意

- 投与前に、治療目的、予測される効果、不確実性、リスク、代替療法について十分説明し、インフォームド・コンセントを取得する。
- 副作用発生時の対応、データの匿名化と報告、社会的説明責任を明確にする。

7 その他:抗菌薬との併用、耐性化対策

7.1 抗菌薬との併用の意義

• 相乗効果(Synergy)

一部の抗菌薬は、細菌の細胞壁や膜を破壊し、ファージの感染効率を高める可能性がある。例として、 β -ラクタム系やポリミキシン系は細胞膜透過性を上げ、ファージが宿主細胞に侵入しやすくなる。

• 耐性出現の抑制

ファージ単独使用では、標的菌がファージ耐性を獲得するリスクがあるが、抗菌薬との併用により耐性菌出現の速度を遅らせる可能性がある。

- **バイオフィルム対策**

バイオフィルム内部では抗菌薬の浸透が不十分になりやすいが、一部のファージはバイオフィルム分解酵素(デポリメラーゼ)を産生し、併用療法の効果が高まることが期待される。

- **トレードオフ効果**

一部の細菌では、ファージ耐性を獲得すると、その代償として抗菌薬感受性が高まる場合がある。例えば、緑膿菌で薬剤排出ポンプを認識しその機能を亢進させるファージに耐性化した場合や、ブドウ球菌で β -ラクタム系抗菌薬と併用した場合に報告されている。

7.2 併用設計の考慮事項

- **薬剤選択**

細菌株の感受性パターン(AST)とファージの宿主域、宿主認識機構を総合的に評価し、併用効果が期待される抗菌薬を選択する。

- **投与順序**

ファージ先行投与、抗菌薬先行投与、同時投与など、感染部位や薬物動態に応じた最適な投与順序を検討する。

- **薬物動態・薬力学(PK/PD)の整合性**

ファージと抗菌薬が異なる分布・半減期を持つ場合、投与時期、投与間隔や投与期間を調整する必要がある。

7.3 耐性化対策

- **ファージカクテルの使用**

宿主域や作用機序の異なる複数のファージを組み合わせることで、単一ファージ耐性の出現を遅らせる。

- **シーケンシャル投与**

耐性菌が出現した場合、迅速に新たなファージ株へ切り替える。

- **モニタリング**

治療期間中は定期的に培養検査を行い、耐性菌やファージ感受性の変化を検出する。

- **遺伝子レベルの解析**

耐性獲得メカニズム(受容体変異、制限修飾系の変化、CRISPR-Cas 防御など)を解明し、将来のファージ設計に反映する。

8. 国際的動向

米国 FDA では eIND (Emergency IND) 制度を活用し、重症耐性菌感染症に対して数時間以内の緊急承認例が存在する。米国を中心に、個別化または改変型ファージを用いた臨床試験 (Phase I/II) が複数進行中である。欧州ではベルギーを中心に Magistral 調製制度が確立し、非 GMP 院内製造による供給が可能となっている。オーストラリアでも 2024 年以降、登録制度を導入し、SAS 制度下で患者単位の治療が認可されている。これらの国際的取り組みは、個別化ファージ療法の制度的整備が進む方向性を示している。

参考:国内の動向

国際的な議論や規制整備の進展を背景として、我が国においても、抗菌薬耐性(AMR)対策や難治性感染症への新たな治療選択肢として、バクテリオファージ療法の臨床応用を見据えた研究開発および産業的検討が進められている。これらは、公的機関等による調査・報告書においても、将来的な治療モダリティの一つとして位置づけられている。

9. 関連する法令、指針

- **臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)**
施行:平成 30 年 4 月 1 日(特定臨床研究に関する規定を含む)
- **日本薬局方 第十八改正(令和 3 年 6 月 7 日 厚生労働省告示第 65 号)**
一般試験法に基づく各種試験法を準用
- **人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針**
公布:平成 26 年 12 月 22 日(平成 29 年 2 月 28 日全部改正)
一部改正:令和 5 年 3 月 27 日
- **厚生労働省所管の実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針**
制定:平成 18 年 6 月 1 日
一部改正:平成 27 年 2 月 20 日
- **厚生労働科学研究における利益相反(Conflict of Interest: COI)の管理に関する指針**
制定:平成 27 年 4 月 1 日
一部改正:令和 3 年 6 月 30 日

10. 結語

本指針は、日本国内における医師主導型の個別化ファージ療法について、安全性・品質・科学的根拠を確保しつつ、現場での柔軟な実施を可能にする合理的な枠組みを提示したものである。標準治療が無効な AMR 感染症に対し、患者分離株に適合したファージを調製・投与することで、国内のアンメット・メディカル・ニーズに応える実践的手法を提供する。

今後は、臨床データの蓄積と国際動向の把握をもとに、定期的な改訂を行い、安全かつ倫理的な個別化ファージ療法の普及を促進する必要がある。医療現場、研究機関、規制当局が連携し、AMR 対策の一環としてのファージ療法確立が期待される。

2026年3月15日

日本感染症学会 フェージ療法検討委員会

委員長

松本 哲哉(国際医療福祉大学)

委員

岩野 英知(酪農学園大学)

大毛 宏喜(広島大学)

崔 龍洙(自治医科大学)

佐藤 淳子(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

塩田 淳(慶應義塾大学)

土井 洋平(藤田医科大学)

三嶋 廣繁(愛知医科大学)

宮崎 義継(国立感染症研究所)

利益相反自己申告

- 松本哲哉はMSD(株)、杏林製薬(株)、塩野義製薬(株)、ファイザー(株)から講演料を受けている。
- 大毛宏喜はバイオガイアジャパン(株)の顧問として報酬を受けている。
- 大毛宏喜は、MSD(株)、Kenvue、ミヤリサン製薬(株)から講演料を受けている。
- 崔龍洙は大塚製薬(株)、杏林製薬(株)、ピオフェルミン製薬(株)から研究費を受けている。
- 塩田淳は日本マイクロバイオファーマ(株)の代表取締役社長である。
- 土井洋平はギリアド・サイエンシズ(株)、グラクソ・スミスクライン(株)、塩野義製薬(株)から講演料を受けている。
- 三嶋廣繁は旭化成ファーマ(株)、MSD(株)、杏林製薬(株)、ギリアド・サイエンシズ(株)、グラクソ・スミスクライン(株)、サラヤ(株)、塩野義製薬(株)、住友ファーマ(株)、第一三共(株)、(株)ツムラ、ニプロ(株)、日本ベクトン・ディッキンソン(株)、ファイザー(株)、(株)フコク、ミヤリサン製薬(株)、ロシュ・ダイアグノスティックス(株)より講演料を受けている。
- 三嶋廣繁はミヤリサン製薬(株)、ロシュ・ダイアグノスティックス(株)、杏林製薬(株)より研究費を受けている。
- 三嶋廣繁は旭化成ファーマ(株)、住友ファーマ(株)、(株)フコク、富士フイルム富山化学(株)より奨学寄付金を受けている。
- 岩野英知、佐藤淳子、宮崎義継については申告すべきものなし。

表-1 ファージの同定と特性評価(例)

| 情報区分 | 評価項目 | 試験・アッセイ(例) | 重要度 |
|--------------------|--|---|-----|
| Genotyping(遺伝子型解析) | Identification at strain level(株レベルでの同定) | Whole genome sequencing(WGS)(全ゲノム配列決定) | 必須 |
| | Antimicrobial resistance genes(薬剤耐性遺伝子) | WGSによる検出 | 必須 |
| | Virulence genes(病原性遺伝子) | WGSによる検出 | 必須 |
| | 「Lysogeny-related genes(溶原性関連遺伝子:integrase, repressor 等) | WGSによる検出 | 必須 |
| Phenotyping(表現型解析) | Identification at strain level(株レベルでの同定) | PCR | 任意 |
| | Morphology(形態) | Transmission Electron Microscopy (TEM)(透過型電子顕微鏡) | 推奨 |
| | Transduction potential(形質導入能) | Testing for Transduction of 16S rRNA Genes(16Sリボソーム遺伝子の形質導入試験) Transduction of Antibiotic Resistance Genes(抗生物質耐性遺伝子の形質導入試験) | 任意 |
| | Phage virulence(ファージの溶菌活性) | Bacterial culture broths clearing(液体培養の溶菌) | 任意 |
| | Obligately lytic growth(専属性溶菌性増殖) | Bacterial viability testing after lytic infection(溶菌感染後の細菌生存性試験) | 任意 |
| | Lack of lysogenic potential(溶原性欠如) | Genome sequencing of the target bacterium after infection(感染後の標的菌株のゲノム解析) | 任意 |
| | Host range(宿主域) | Panel of plaque assay(プラークアッセイによる宿主域解析) | 任意 |

表-2 宿主細菌の特性評価(例)

| 情報区分 | 評価項目 | 試験・アッセイ(例) | 重要度 |
|---------------------|---|--|-----|
| Genotyping (遺伝型解析) | Identification at species level (種レベル同定) | 16S rDNA sequencing | 推奨 |
| | Identification at strain level (株レベル同定) | Whole genome sequencing (WGS) (全ゲノム配列決定) | 必須 |
| | Antimicrobial resistance genes (薬剤耐性遺伝子) | WGS による検出 | 必須 |
| | Virulence genes (病原因子遺伝子) | WGS による検出 | 必須 |
| | Plasmid (プラスミド) | WGS またはプラスミドプロファイリング | 必須 |
| | Prophage (プロファージ) | WGS 解析 | 必須 |
| | Transposons (トランスポゾン) | WGS 解析 | 任意 |
| | Other mobile genetic elements (その他の可動性遺伝因子) | WGS 解析 | 任意 |
| Phenotyping (表現型解析) | Identification at strain level (株レベル同定) | MALDI-TOF MS | 任意 |
| | Gram staining (グラム染色) | Microscopy | 推奨 |
| | Cell shape and size (細胞形態・大きさ) | Microscopy | 推奨 |
| | Growth characteristics (増殖特性) | Growth kinetics 測定 | 推奨 |
| | Motility and sporulation (運動性・孢子形成) | Wirtz-Conklin 法 (孢子染色) | 任意 |
| | Antimicrobial susceptibility (薬剤感受性) | Antibiogram with MIC (最小発育阻止濃度) 測定 | 推奨 |
| | Enzymatic activity (酵素活性) | API 20A (嫌気性菌同定)、API Rapid ID 32A、API ZYM、オキシダーゼ試験、カタラーゼ試験 | 任意 |
| | Bacterial exotoxins (外毒素) | イムノアッセイ、質量分析など | 推奨 |

表-3 ファージ製剤のリリース規格(例)

| 項目 | 試験方法/基準 | 経口/局所投与 | 静脈投与 |
|----------------------------------|--|--|---|
| 活性 | Plaque test | $1.0 \times 10^9 - 1.0 \times 10^{12}$ PFU/mL | 同左 |
| pH | 日本薬局方 一般試験 <2.54> pH 測定法 | 6.0-8.0 | 6.5-7.8 |
| 細菌内毒素 | 日本薬局方 一般試験< 4.01> 細菌内毒素試験 | $\leq 2.5 \times 10^6$ EU/10 ¹¹ PFU | ≤ 5.0 EU/kg |
| 細菌外毒素 | 宿主依存 毒素毎に薬局方、WHO 基準を参照 | (該当時) | (該当時) |
| Residual Benzonase ¹⁾ | ELISA | 記録 | 不検出 |
| 宿主 DNA ²⁾ | 日本薬局方に準拠した核酸定量法 | $\leq 100 \mu\text{g/dose}^6)$ | ≤ 10 ng/dose (DNA 断片サイズ <200 bp を目安) ⁶⁾ |
| 総蛋白量 ³⁾ | Micro-BCA ⁴⁾ SDS-PAGE ⁵⁾ , LC-MS ⁶⁾ | 記録 | 記録 |
| 微生物限界試験 好気性 | 日本薬局方<4.05> 微生物限度試験法 | $\leq 10^2$ CFU/dose | n/a |
| 真菌 | 日本薬局方<4.05> 微生物限度試験法 | $\leq 10^2$ CFU/dose | n/a |
| 特定微生物 | 日本薬局方<4.05> 微生物限度試験法 | 無菌 | n/a |
| 無菌試験 | 日本薬局方<4.06> 無菌試験法 | n/a | 無菌 |

- 1) 製剤精製で Benzonase を使用した場合にのみ適用する。測定方法の参考文献: Benzonase® ELISA Kit II (Cat. No.# 1.01681.0001, Merck & Co., Inc.)
- 2) 宿主 DNA 残留基準は、無菌製剤において WHO・FDA・EMA において CHO, E.coli, Yeast などの発現系によらず、10 ng/dose 未満、かつ DNA 断片サイズ <200 bp とされる。一方、細菌宿主由来 DNA に特化した国際的な統一基準はなく、ファージ療法(院内製造や臨床研究)では上記を参照し、リスクベースで製剤の安全性を担保するのが妥当である。
- 3) 製剤に残留する宿主由来の蛋白質量に関しては、国際的な統一した基準は無く、リスクベースでスポンサーが提示する規格を規制当局がその妥当性を判断し決められている。現在市販されている生物学医薬品の残留宿主蛋白量はおおむね、10 ppm~100 ppm の範囲にあり、平均は約 20 ppm である。ファージ療法(院内製造や臨床研究)ではこれらを参照し、リスクベースで製剤の安全性を担保するのが妥当である。
- 4) Micro-BCA(マイクロ BCA 法): 比色法による総タンパク質量。
- 5) SDS-PAGE(ポリアクリルアミドゲル電気泳動): タンパク質の分子量とバンド解析。
- 6) LC-MS(液体クロマトグラフィー質量分析): 高感度でタンパク質を同定・定量。
- ※【投与経路に関する補足】非静脈投与であっても、投与部位が無菌領域(例: 関節内、胸腔内、髄腔内 等)に及ぶ場合は、無菌製剤に準じ無菌性を必須とする。一方、経口投与、皮膚・創部等への局所投与については、製剤特性に応じて微生物限度試験等により管理する。

別表-1. ファージ療法二形態の比較

| 項目 | 第一の形態:承認目的の治験 | 第二の形態:未承認薬個別化医療(医師主導型) |
|-----------|--|---|
| 目的 | 薬機法に基づく新薬承認申請を目的とした品質・安全性・有効性評価 | 新薬承認を直接の目的とせず、標準治療が無効または適応外の患者に対する治療 |
| 法的根拠 | 薬機法 | 臨床研究法および倫理指針(人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針) |
| 製造/品質評価基準 | GMP(Good Manufacturing Practice) 準拠 | GMP 水準が望ましいが、閉鎖系での GGM(Good Gene Manufacturing)や院内製造も可(安全性確保必須) |
| 安全性評価基準 | GLP(Good Laboratory Practice) 準拠で薬物動態、薬効薬理、を実施 | 必要に応じて非臨床データを参照、GLP 準拠は必須ではないが科学的合理性が必要 |
| 有効性評価基準 | GCP(Good Clinical Practice) 準拠 | IRB、CRB によって承認された研究計画 |
| 適応患者 | 試験プロトコルで定義された組み入れ基準に適合する被験者 | 標準治療が無効または適応外で、分離菌株がファージに感受性を示す患者 |
| 倫理審査 | 治験審査委員会(IRB/治験審)による審査 | IRB または CRB(臨床研究審査委員会)による承認 |
| 患者同意 | GCP に基づく治験同意文書 | 倫理指針または臨床研究法に準じたインフォームド・コンセント |
| 治療薬の性質 | 治験薬(治験届提出後、承認申請予定) | 未承認薬(compassionate use を含む)、患者ごとにカスタマイズ製造 |
| データ取得目的 | 新薬承認に必要な有効性・安全性・品質データ | 個別症例での治療効果・安全性確認、知見の蓄積 |
| 製造ロット | 大規模または治験用スケールでの製造(複数症例対応) | 少量・症例別製造が多い |
| 規制当局との関与 | PMDA との治験相談・承認審査 | 基本的に直接審査なし(法令違反防止のための相談は可) |
| 費用負担 | スポンサー(製薬企業等)が負担 | 医療機関・研究費・助成金、または患者負担(自由診療の場合) |
| 投与管理 | 治験プロトコルに基づき厳格に実施 | 症例に応じ柔軟に投与計画を設定 |
| 耐性化対策 | プロトコルに記載、事前試験で検討 | 治療中のモニタリングに基づき随時変更(ファージカクテル、切替など) |
| 併用療法 | プロトコルに規定 | 臨床判断に基づき抗菌薬や他療法との併用可 |
| 安全性モニタリング | 有害事象報告(治験報告様式)、DSMB 設置 | 重篤有害事象は速やかに IRB/CRB に報告 |
| 国際的整合性 | ICH-Q,S, E, FDA/EMA/TGA ガイドラインに準拠 | 国際基準を参考に最低限の品質・安全性基準を遵守 |
| 実施例(海外) | 米国 FDA の IND 治験、ベルギーの治験制度 | ジョージアの個別治療、米国の Expanded Access、EU の Hospital Exemption、ベルギーの Magistral 調製 |

参考文献(制度比較・国際ガイドライン・臨床研究制度・個別化医療運用に関する代表的な一次資料文献):

1. FDA Expanded Access (Compassionate Use). U.S. Food and Drug Administration.<https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access>(米国における個別症例使用制度の根拠文書.09/08/2025)
2. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products (Hospital Exemption).Official Journal of the European Union, L324, 10.12.2007, p.121-137.(EUにおける病院調製フェージ適用の制度的基盤)
3. Pirnay, J.P. et al. Personalized bacteriophage therapy outcomes for 100 consecutive cases: a multicentre, multinational, retrospective observational study. Nature Microbiology, 9(6):1434-1453, 2024.(欧州での個別化フェージ療法の代表的臨床データ)
4. Jault, P. et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by Pseudomonas aeruginosa (Phago Burn): a randomized, controlled, double-blind phase 1/2 trial. Lancet Infectious Diseases, 19(1):35-45, 2019.(国際的治験型フェージ療法の代表例)
5. Australian Therapeutic Goods Administration (TGA). Special Access Scheme (SAS) and Clinical Trial Notification (CTN) schemes for biologicals. Government of Australia, 2024 update. (オーストラリアでの個別治療・臨床試験制度)
6. FDA/CEBER Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications Guidance for Industry February 2010 Page 37, Section IV.C.2 Testing for Residual Cellular DNA. <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/characterization-and-qualification-cell-substrates-and-other-biological-materials-used-production>>